

BAB 2

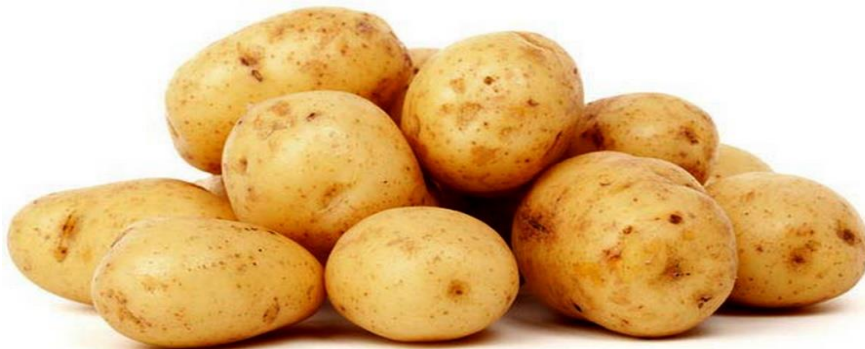
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kentang

Kentang atau *Solanum tuberosum* L. adalah bahan pangan keempat di dunia setelah padi, jagung, dan gandum. Kentang termasuk salah satu jenis sayuran yang dimanfaatkan bagian umbinya.

Pada saat ini, sentra utama kentang di Indonesia dapat dijumpai di Aceh, Sumatera Utara, Sumatera Barat, Jambi, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Sulawesi Selatan, Sulawesi Utara, dan NTB.

Menurut sejarahnya, kentang berasal dari lembah-lembah dataran tinggi di Chili, Peru, dan Meksiko. Jenis tersebut diperkenalkan bangsa Spanyol dari Peru ke Eropa sejak tahun 1565. Semenjak itulah kentang menyebar ke negara-negara lain, termasuk Indonesia (Setiadi, 2009).



Gambar 2. 1
Solanum Tuberosum L.
(Rizky, 2016)

2.1.1 Taksonomi

Kingdom : Plantae
Divisi : Spermatophyta
Kelas : Dicotyleddonae
Ordo : Tubiflorae
Famili : Solanaceae
Genum : Solanum
Spesies : Solanum tuberosum L

(Samadi, 2007)

2.1.2 Kandungan Kulit Kentang

Pada kulit kentang terdapat zat aktif berupa senyawa fenolik yang terdiri dari flavonoid, antosianin, asam klorogenik, dan asam kafeat (Akyol et al. 2016). Kadar fenolik bebas pada kulit kentang lebih tinggi yaitu 3,66mg/1g sediaan kering, sedangkan pada umbinya hanya terdapat 1,68mg/1g sediaan kering. Asam klorogenat dan asam kafeat pada senyawa bebas fenolik di kulit kentang mengandung 6,75 $\mu\text{mol/g}$ dan 3 $\mu\text{mol/g}$ pada sediaan kering (Nara et al. 2014).

Pada penelitian lain mengenai kandungan antioksidan pada kulit kentang, didapat kandungan polifenol pada 100 gram kulit kentang segar mengandung 177 mg total polifenol. Ekstraksi ini sendiri menggunakan campuran 0,1% dari HCL dalam ethanol: aseton: air (60:30:10, v / v / v) (Al-Weshahy & Rao, 2012).

Tabel 2. 1 Kandungan fenolik dari pelarut organik yang berbeda untuk ekstrak kulit apel, kulit pisang, kulit bit merah dan kulit kentang (mg/1 gram ekstrak)

Pelarut	Kulit Apel	Kulit Pisang	Kulit Bit Merah	Kulit Kentang
Methanol	25.7±1.5	22.8±1.1	15.1±0.8	16.3±0.9
Ethanol	18.5±0.6	16.6±0.6	13.3±0.4	14.3±0.6
Diethylether	11.3±0.7	11.6±0.6	11.7±0.5	11.6±0.4

(Sumber: El Baky & Ahmed, 2011)

Pada tabel 2.1 menunjukkan bahwa ekstraksi kulit kentang dengan menggunakan pelarut methanol lebih banyak mengandung senyawa fenolik dibandingkan ekstraksi dengan pelarut lainnya.

Dibandingkan kulit buah-buahan lainnya (kulit apel, kulit pisang, kulit bit merah), kulit kentang mempunyai kandungan flavonoid dan flavonol yang lebih tinggi, yaitu sebesar 1.29±0.03 mg/1 gram ekstrak.

Tabel 2. 2 Kandungan flavonoid dan flavonol ekstrak kulit buah (mg / 1 gram berat ekstrak)

Material	Kulit Apel	Kulit Pisang	Kulit Bit Merah	Kulit Kentang
Flavonoid	1.03±0.01	0.84±0.01	1.17±0.06	1.29±0.03
Flavonol	1.06±0.03	0.83±0.01	1.32±0.18	1.21±0.02

(Sumber: El-Baky & Ahmed, 2011)

Tabel 2. 3Efek ekstrak kulit buah (Methanol Extract) pada peroksidasi lipid

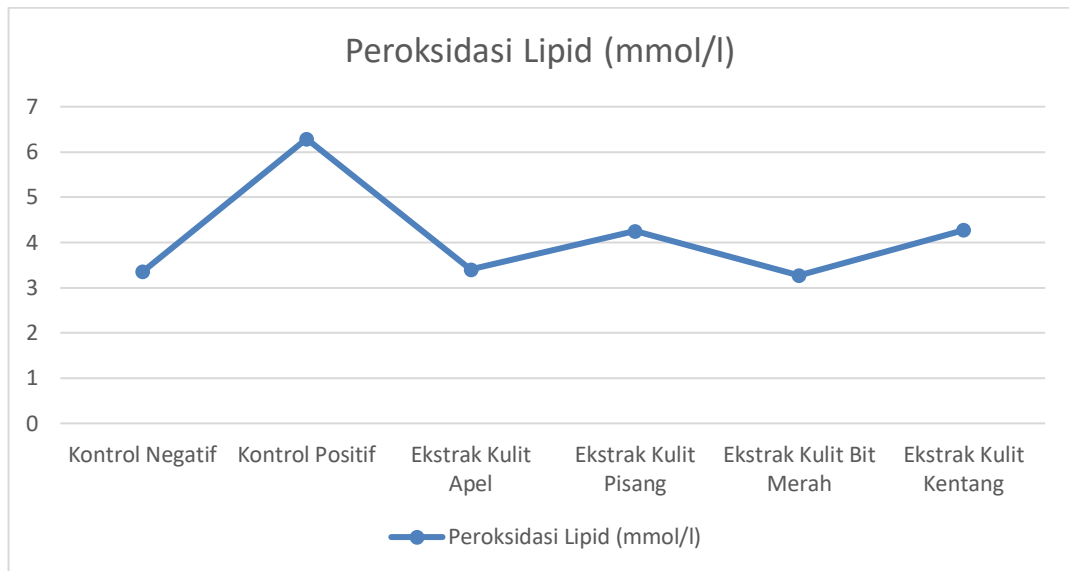
Parameter treatment	Lipid peroxidation mmol/l
Kontrol Negatif	3.35±0.27 C
Kontrol Positif	6.29±0.28 A
Ekstrak Kulit Apel	3.40±0.26 C
Ekstrak Kulit Pisang	4.25±0.28 B
Ekstrak Kulit Bit Merah	3.27±0.30 C
Ekstrak Kulit Kentang	4.27±0.30 B

(Sumber: El-Baky & Ahmed, 2011)

Keterangan: Nilai dengan huruf yang sama menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan ($p < 0,05$) dan sebaliknya.

Jadi dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak kulit apel dan ekstrak kulit bit merah dengan kontrol negatif tidak memiliki perbedaan yang signifikan

dan pemberian ekstrak kulit pisang dan ekstrak kulit kentang tidak memiliki perbedaan yang signifikan.



Gambar 2. 2
Efek Ekstrak Kulit Buah (*Methanol Extract*) Pada Peroksidasi Lipid
(El-Baky & Ahmed, 2011)

Dari data pada tabel 2.3 dan gambar 2.2, maka dapat disimpulkan bahwa ekstrak kulit kentang dapat menurunkan peroksidasi lipid.

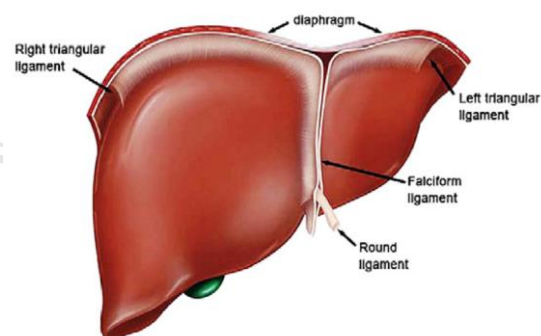
2.2 Hepar

2.2.1 Anatomi Hepar Manusia

Hepar merupakan organ metabolik utama dan kelenjar terbesar pada tubuh dengan berat 2,5% berat badan atau sekitar 1200-1800 gram (Paulsen & Waschke, 2013). Hepar bertekstur lunak dan lentur, serta terletak di bagian atas cavitas abdominalis tepat di bawah diaphragma. Sebagian besar hepar terletak di bawah arcus costalis dexter, dan

diaphragma setengah bagian kanan memisahkan hepar dari pleura, paru-paru, pericardium, dan jantung. Hepar terbentang ke kiri untuk mencapai diaphragma setengah bagian kiri. Permukaan atas hepar yang cembung melengkung di bawah kubah diaphragma. Permukaan posteroinferior, atau visceralis membentuk cetakan visera yang letaknya berdekatan, karena itu bentuknya menjadi tidak beraturan. Permukaan ini berhubungan dengan pars abdominalis oesophagus, gaster, duodenum, flexura coli dextra, ren dexter, glandula suprarenalis dextra, dan vesica biliaris (Snell, 2006).

Hepar dapat dibagi dalam lobus dexter yang besar dan lobus sinister yang kecil oleh perlekatan peritoneum oleh ligamentum falciforme. Lobus dexter terbagi lagi menjadi lobus quadratus dan lobus caudatus oleh adanya vesica biliaris, fissura untuk ligamentum teres hepatis, vena cava inferior, dan fissura untuk ligamentum venosum (Snell, 2006).



Gambar 2. 3
(Netter, 2014)
Anatomi Hepar

2.2.2 Fisiologi Hepar Manusia

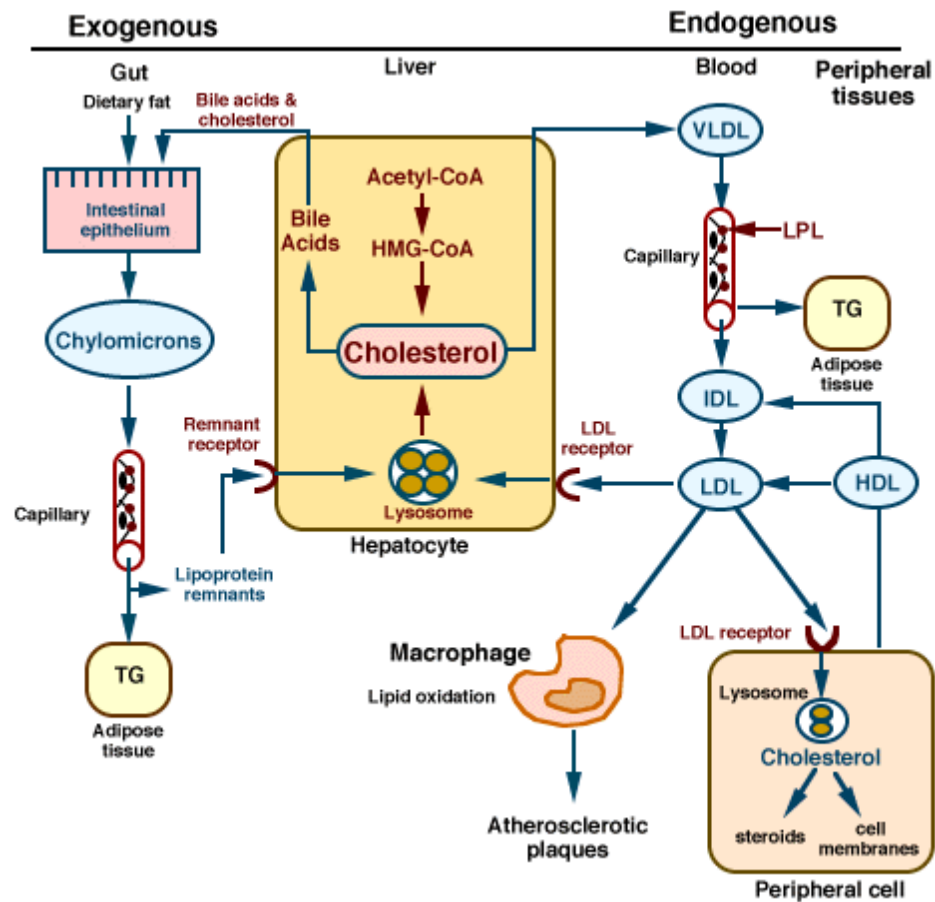
Hepar memiliki banyak fungsi, diantaranya (1) fungsi penyimpanan; (2) pembentukan faktor koagulasi; (3) metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein; dan (4) metabolisme obat dan xenobiotik (Guyton & Hall, 2016). Hepar merupakan tempat penyimpanan vitamin larut lemak seperti vitamin A, D, E dan K. Hepar berperan dalam penyerapan, penyimpanan, dan pemeliharaan vitamin A untuk jumlah vitamin A dalam sirkulasi. Vitamin D paling banyak disimpan dalam otot rangka dan jaringan adiposa, namun hepar memiliki peran dalam inisiasi aktifasi vitamin D melalui konversi vitamin D₃ menjadi 25-hidroksi vitamin D₃ (Tso, & McGill, 2010). Vitamin K yang disimpan dalam hepar akan dibutuhkan dalam membentuk protrombin, faktor VII, IX, dan X yang juga disebut dalam fungsi pembentukan faktor koagulasi (Guyton & Hall, 2016).

Sebagian besar besi di dalam tubuh disimpan di dalam hepar dalam bentuk ferritin. Bila besi dalam sirkulasi darah menurun, ferritin dalam hepar akan melepaskan besi (Guyton & Hall, 2016). Hepar memiliki kemampuan dalam mendetoksifikasi atau ekskresi obat-obatan, seperti sulfonamid, penisilin, ampicilin, dan eritromisin ke dalam empedu. Kebanyakan obat-obatan dan zat metabolit bersifat hidrofobik, hepar mengubahnya menjadi senyawa hidrofilik sehingga dapat dikeluarkan oleh ginjal (Tso & McGill, 2010). Fungsi eksokrin pada hepar digunakan untuk pencernaan, absorpsi lemak, dan menetralkan asam lambung pada usus yaitu dengan diproduksinya asam empedu (Ward, Clarke, & Linden, 2009).

2.3 Metabolisme Lemak

Lemak yang diserap dari makanan dan lipid yang disintesa oleh hepar serta jaringan adiposa harus diangkut ke berbagai jaringan dan organ tubuh untuk digunakan serta disimpan. Lipid bersifat tak larut dalam air sehingga pengangkutan lipid dalam plasma darah, dibutuhkan pembentukan lipoprotein yang terdiri dari senyawa lipid non polar (triasilgliserol dan ester kolesterol) dengan lipid amfipatik (fosfolipid dan kolesterol) dan protein, senyawa tersebut dapat bercampur dengan air (Ganong, 2012).

Kelompok lipoprotein yang mempunyai makna penting secara fisiologis dan untuk diagnosis klinis adalah (1) kilomikron yang berasal dari penyerapan triasilgliserol di usus; (2) lipoprotein dengan densitas yang sangat rendah atau *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL atau β -lipoprotein) yang berasal dari hati untuk mengeluarkan trigliserol; (3) lipoprotein dengan densitas rendah Atau *Low Density Lipoprotein* (LDL atau β -lipoprotein) yang memperlihatkan tahap akhir di dalam katabolisme VLDL; dan (4) lipoprotein dengan densitas tinggi atau *High Density Lipoprotein* (HDL atau α -lipoprotein) yang terlibat di dalam metabolisme VLDL dan kilomikron serta pengangkutan kolesterol (Guyton & Hall, 2016). Ukuran lipoprotein ini meningkat sebanding dengan trigliserida dan isi kolesterol ester dari inti. Densitas lipoprotein sebanding dengan protein dan berbanding terbalik dengan lipid, dan mobilitasnya bergantung pada ukuran lipoprotein (Pan et al., 2004). Dalam darah, lemak diangkut melalui 2 jalur, yaitu jalur eksogen dan endogen.



Gambar 2. 4
(Adam, 2010)
Metabolisme Lipid

Jalur eksogen dimula dari diet makanan lalu diserap usus bersamaan dengan asam empedu dan kolesterol dari hepar. Triglicerida (TG) akan dibawa ke kapiler oleh kilomikron dan disimpan dalam jaringan lemak. Sisa nya (*remnants*) masuk ke dalam hepar melalui reseptor *remnants*. Kolesterol dalam hepar akan membentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) untuk disekresi ke sirkulasi. Jalur eksogen dimulai dari VLDL yang disekresi hepar dalam sirkulasi dipecah oleh LP-lipase menjadi Lipoprotein densitas menengah (IDL) dengan TG yang tersimpan dalam jaringan lemak. Lipoprotein densitas menengah (IDL) kemudian menjadi *Low Density Lipoprotein* (LDL) yang masuk ke hepar melalui resptor LDL, diambil oleh

makrofag yang bila berlebih akan membentuk plak, dan ditangkap oleh reseptor LDL di sel perifer (Adam, 2010)

1) Jalur Eksogen

Kolesterol dari diet makanan dan asam lemak akan diserap dalam usus. Trigliserida di dalam sel usus terdiri dari 3 cincin asam lemak bebas dan gliserol-ester akan membentuk kilomikron (Adam, 2010). Pada kapiler, jaringan lemak dan otot polos, ikatan tersebut dipecah oleh enzim *Lipoprotein-lipase* (LP-lipase) yang membebaskan asam lemak dan sisanya (*remnant*) partikel kaya kolesterol, yang apabila sampai di hepar akan diikat oleh reseptor khusus dan diambil masuk ke dalam sel hepar. Kolesterol yang ada didalam hepar akan disekresi ke dalam usus dalam bentuk *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan disekresi ke sirkulasi (Adam, 2010).

2) Jalur Endogen

Trigliserida yang ada dalam jaringan lemak dan otot akan dikeluarkan dengan meninggalkan sisa serupa IDL yang kaya-kolesterol. Sebagian IDL terikat oleh reseptor LDL lalu diambil ke hepar dengan sisanya tetap ada dalam sirkulasi diubah menjadi LDL. Kolesterol yang terlepas dari ikatan sel ke bentuk HDL akan diesterifikasi oleh enzim *lecithin-cholesterol acyltransferase* (LCAT). Ester ditransfer ke IDL, kemudian LDL lalu diambil kembali oleh hepar (Adam, 2010). Di dalam hepar, LDL diubah menjadi asam empedu untuk disekresikan ke dalam usus. LDL digunakan dalam produksi hormon, sintesis membran sel, atau disimpan di organ non hepar. LDL juga diambil oleh makrofag dan sel-sel lain

yang menyebabkan akumulasi berlebihan dan dapat membentuk plak (Adam, 2010).

2.4 Non Alcoholic Fatty Liver Disease

2.4.1 Definisi

Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang berlebihan dalam parenkim hati yang tidak disebabkan oleh konsumsi alkohol berlebihan ataupun penyebab sekunder lain (Ahmed, 2015). Walaupun pada awalnya jinak, NAFLD dapat berkembang secara perlahan dari *Non Alcoholic Steatosis* (NAS) menjadi *Non Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), kemudian menjadi hepatic fibrosis, sirosis heparis dan hepaseluler karsinoma (El-Kader & Ashmawy, 2015).

2.4.2 Patogenesis

Teori Multiple Hit merupakan teori yang dikemukakan sebagai patogenesis dari *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (El-Kader & Ashmawy, 2015). Peningkatan pasokan asam lemak bebas ke hati memainkan peranan utama dalam tahap awal penyakit ini. Pada Hit pertama, terdapat akumulasi trigliserida sebagai droplet lemak dalam sitoplasma hepatosit. Penumpukan trigliserida dalam hepatosit terjadi karena meningkatnya asam lemak bebas. Dalam keadaan normal, asam lemak bebas dihantarkan memasuki organ hati lewat sirkulasi darah arteri dan portal. Di dalam hati, asam lemak bebas akan mengalami metabolisme lebih lanjut seperti esterifikasi menjadi trigliserida atau digunakan untuk

membentuk lemak lainnya. Adanya peningkatan masa jaringan lemak tubuh, misalnya pada keadaan obesitas, akan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang kemudian menumpuk di hepatosit (Hasan, 2009).

Bertambahnya asam lemak bebas di dalam hati akan meningkatkan aktifitas Peroxisome proliferasi-activated receptor alpha (PPAR α), yaitu suatu reseptor asam lemak yang mengaktifkan ω -oxidation yang kemudian akan meningkatkan β -oxidation yang merupakan proses utama oksidasi asam lemak di mitokondria (Mello, Materozzi & Galli, 2016). Proses ini terus terjadi pada mitokondria hepatosit sehingga pada akhirnya akan mengakibatkan kerusakan mitokondria itu sendiri, hal ini lah yang disebut sebagai Hit kedua, yaitu meningkatnya stres oksidatif di hati (Hasan, 2009). Peningkatan stres oksidatif dalam sel akan menyebabkan kerusakan pada membran sel sehingga menurunkan integritas sel yang menyebabkan sel rentan mengalami kerusakan maupun akumulasi berlebih sel lemak, kerusakan juga terjadi pada mitokondria sehingga menyebabkan penurunan hasil pembakaran asam lemak menjadi energi atau ATP. Kerusakan mitokondria itu juga terlibat pada stres oksidatif dan reactive oxygen species diproduksi dalam jumlah besar (Jurnalis, Sayoeti & Elfitrimelly, 2014).

Pada Hit ketiga, terjadi gangguan regenerasi hepatosit dengan peran gen palatine-like phospholipase 3 (PNPLA3) (Tijera & [Caamaño](#), 2015). Beberapa nukleotida tunggal polimorfisme (Single Nucleotide polymorphisms) ditemukan berhubungan dengan peningkatan perubahan histologis dan perkembangan NAFLD (El-Kader & Ashmawy, 2015).

2.4.3 Faktor Resiko

Pasien dengan dislipidemia, obesitas, dan resistensi insulin memiliki resiko untuk mengalami *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) (Gaggini et al. 2013). Dislipidemia diyakini berperan dalam NAFLD melalui produksi berlebihan dari very low density lipoprotein (VLDL) dan disregulasi lipoprotein dari sirkulasi (Chatrath et al. 2013). Resistensi insulin didapatkan pada pasien obesitas dan/atau diabetes melitus. Pada keadaan resistensi insulin, jaringan lemak menjadi resisten terhadap efek antilipolitik dan pelepasan asam lemak bebas meningkat. Keadaan ini meningkatkan lipolisis dan atau intake lemak yang memicu sintesis trigliserida dalam hepar (Gaggini et al. 2013).

2.4.4 Tanda dan Gejala

Pada banyak kasus, pasien dengan *Nonalcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) tidak menunjukkan gejala (asimtomatik). Beberapa pasien mengeluhkan gejala non spesifik seperti, kelelahan dan rasa tidak nyaman atau sakit pada hipokondrium dekstra yang memburuk saat pasien bergerak. Sakit tersebut diakibatkan karena hati yang membesar dan kapsul hati yang meregang (Ahmed, 2015). Saat NAFLD sudah berkembang menjadi sirosis, pasien menunjukan gejala-gejala dekompensasi hati seperti eritema palmaris, spider nervi, jaundice, asites, edema, perdarahan gastrointestinal, dan ensefalopati. Pada pemeriksaan fisik kemungkinan didapatkan hepatomegali dan obesitas pada pasien. Diagnosis pada pasien dengan NAFLD ini biasanya terjadi secara tidak sengaja akibat level enzim hepar yang abnormal atau gambaran radiologi

dari hati yang berlemak. Perlu diperhatikan bahwa hanya sebagian kecil pasien dengan NAFLD ini yang di diagnosa dan sebagian lain dengan resiko yang besar masih tidak terdiagnosa (El-Kader & Ashmawy, 2015).

2.5 Enzim SGOT dan SGPT

Enzim transaminase meliputi Serum *Glutamate Piruvat Transferase* (SGPT) dan Serum *Glutamate Oxaloacetate Transferase* (SGOT). Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT serum dapat menunjukkan adanya kelainan sel hati tertentu (Hall & Cash 2012).

Enzim SGPT terdapat pada sel hati, jantung, otot dan ginjal. Porsi terbesar ditemukan pada sel hati yang terletak di sitoplasma sel hati. Serum glutamate oxaloacetate transferase (SGOT) terdapat di dalam sel jantung, hati, otot rangka, ginjal, otak, pankreas, limpa dan paru. Kadar tertinggi terdapat di dalam sel jantung. SGOT 30% terdapat di dalam sitoplasma sel hati dan 70% terdapat di dalam mitokondria sel hati. Tingginya kadar SGOT berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Kerusakan sel akan diikuti peningkatan kadar SGOT dalam waktu 12 jam dan tetap bertahan dalam darah selama 5 hari (Hall & Cash, 2012).

Pengukuran kadar SGPT adalah modalitas skrining yang digunakan untuk diagnosis NAFLD secara presumtif pada banyak studi populasi. Pada umumnya, peningkatan kadar SGPT pada pasien NAFLD tidak melebihi 5 kali batas nilai normal. Kadar SGOT juga meningkat, namun SGOT kurang spesifik untuk hepar dibandingkan SGPT, dan peningkatannya pun tidak setinggi SGPT. Sehingga, pada pasien NAFLD, Ratio de ritis atau perbandingan SGOT/SGPT kurang dari 1 (Nurman & Huang, 2007).

2.6 Radikal Bebas

Oksigen adalah unsur yang sangat diperlukan bagi kehidupan untuk menghasilkan energi. Radikal bebas merupakan molekul independen yang berisi elektron yang tidak berpasangan, sehingga bersifat oksidan ataupun reduktan karena kemampuannya untuk menyumbangkan atau menerima elektron dari molekul lain. Radikal bebas diciptakan sebagai konsekuensi dari *Adenosin Trifosfat* (ATP) melalui produksi oleh mitokondria (Lobo et al., 2010).

Radikal bebas dapat terbentuk dari substansi endogen maupun eksogen. Sumber radikal bebas endogen dapat berasal dari mitokondrial sitokrom oksidase, peroksidasi lipid, xantin oksidase, inflamasi, fagositosis, jalur arakidonat, dan keadaan iskemik. Sedangkan sumber radikal bebas eksogen berasal dari asap rokok, polutan lingkungan, radiasi, obat-obatan tertentu, pestisida, pelarut industri, dan ozon (Sen et al., 2010).

Akumulasi radikal bebas dan turunannya yang reaktif disebut dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS). ROS memiliki peran ganda baik sebagai senyawa beracun maupun bermanfaat. Keseimbangan antara dua efek antagonistik ROS merupakan aspek penting dari kehidupan. Pada tingkat rendah atau sedang, ROS memberi efek menguntungkan seperti respon seluler berupa diferensiasi, adaptasi metabolik dan fungsi kekebalan tubuh. Pada konsentrasi tinggi, ROS menghasilkan stres oksidatif, proses yang dapat merusak semua struktur sel (Sena dan Chandell, 2012).

2.7 Stres Oksidatif

Istilah stres oksidatif digunakan untuk menggambarkan kerusakan oksidatif oleh karena tingkat radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) toksik yang melebihi pertahanan antioksidan. Stres oksidatif berperan besar terhadap perkembangan penyakit kronis dan degeneratif seperti pada kanker, artritis, penuaan, kelainan autoimun, dan pada penyakit hati kronis. Stres oksidatif dapat menyebabkan kerusakan pada protein, DNA, dan peroksidasi lipid, sehingga menyebabkan kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Lobo et al. 2010).

2.7.1 Peroksidasi lipid

Peroksidasi lipid diartikan sebagai kerusakan oksidatif pada lemak tak jenuh atau *Polysaturated Fatty Acid* (PUFA). PUFA banyak ditemukan pada membran sel yang memungkinkan untuk transpor cairan dan pada LDL. Kerusakan oksidatif pada membran sel dapat menyebabkan penurunan integritas membran, dan mobilitas, serta menyebabkan sel rentan mengalami kerusakan maupun akumulasi berlebih sel lemak (Gutowski dan Kowalczyk, 2013).

2.7.2 Kerusakan Protein

Kerusakan oksidatif pada protein menghasilkan protein yang rentan terhadap enzim proteolitik. Kerusakan tersebut mempengaruhi perubahan mekanisme transduksi sinyal, aktivitas enzim, stabilitas panas, dan proteolisis kerentanan, yang mengarah pada penuaan. Dibandingkan dengan lipid, protein dan DNA lebih tahan terhadap radikal bebas,

sehingga kerusakan protein ini terjadi pada serangan radikal bebas yang ekstensif (Lobo et al. 2010).

2.7.3 Kerusakan DNA

Seperti pada protein, kerusakan pada DNA ini kemungkinan kecil terjadi. Kerusakan pada DNA biasanya terjadi apabila ada lesi pada susunan molekul. Bila kerusakan pada DNA ini tidak diatasi, dan terjadi sebelum replikasi maka akan terjadi mutasi (Lobo et al. 2010).

2.8 Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang cukup stabil untuk mendonasikan elektron pada radikal bebas yang tidak stabil dan menteralisirnya, sehingga menurunkan kerusakan yang disebabkan oleh radikal bebas. Antioksidan menghambat atau memperlambak kerusakan seluler kebanyakan melalui cara menetralkan tersebut. Antioksidan dapat dengan aman berinteraksi dengan radikal bebas dan menghentikan reaksinya sebelum molekul penting rusak (Lobo et al. 2010). Jenis antioksidan dibagi menjadi antioksidan enzimatik dan antioksidan non enzimatik. Antioksidan enzimatik yaitu glutathion peroksidase, katalase, dan superoksida dismutase. Antioksidan non enzimatik berasal dari makanan yang dimakan seperti mikronutrien vitamin E, vitamin A, flavonoid, saponin, tannin dan vitamin C, dimana tubuh tidak bisa memproduksi mikronutrien tersebut sehingga perlu asupan dari makanan yang dikonsumsi (Valko et al. 2007).

2.8.1 Mekanisme Kerja Antioksidan

Terdapat dua prinsip mekanisme kerja antioksidan dalam melawan radikal bebas. Pertama, mekanisme merusak rantai ikatan, dimana antioksidan mendonorkan satu elektron kepada radikal bebas. Mekanisme ke dua merupakan pembersihan ROS melalui suatu proses katalisis. Fungsi antioksidan secara sistem biologi dapat melalui mekanisme yang berbeda-beda seperti, donasi elektron, khelasi ion logam, atau melalui regulasi ekspresi gen (Huy, He & Huy, 2008).

Mekanisme pertahanan antioksidan terhadap stres oksidatif tersusun dalam beberapa lini yang terbagi dalam empat kategori berdasarkan fungsinya. Pertama, antioksidan preventif bekerja dengan menekan pembentukan dari radikal bebas. Kedua, pembersihan radikal bebas secara radikal dengan menekan inisiasi rantai dan merusak rantai propagasi reaksi. Ketiga, antioksidan yang memperbaiki keadaan (seperti pada beberapa enzim proteolisis dan enzim pada DNA). Keempat merupakan adaptasi sinyal pada produksi dan reaksi terhadap pembentukan radikal bebas, serta transportasi antioksidan pada tempat-tempat yang tepat (Lobo et al. 2010).

2.8.2 Mekanisme Kerja Kulit Kentang Sebagai Antioksidan Terhadap NAFLD

Kulit kentang mengandung senyawa antioksidan berupa senyawa fenolik yang terdiri dari flavonoid, antosianin, asam klorogenik, dan asam kafeat (Akyol et al. 2016).

Aktivitas antioksidan dari senyawa fenolik terbentuk karena senyawa fenolik mempunyai kemampuan untuk membentuk ion fenoksida yang dapat memberikan satu elektronnya kepada radikal bebas. Gambaran pada umumnya yaitu, antioksidan senyawa fenolik (PhH) dapat bereaksi dengan radikal bebas (ROO•) dan membentuk ROOH dan sebuah senyawa fenolik radikal (Ph•) yang relatif tidak reaktif. Selanjutnya, senyawa fenolik radikal (Ph•) dapat bereaksi kembali dengan radikal bebas (ROO•) membentuk senyawa yang bersifat tidak radikal (Dhianawati & Ruslin, 2015).

Pada NAFLD, terjadi peningkatan stres oksidatif yang dikarenakan tingkat radikal bebas atau ROS toksik yang melebihi pertahanan antioksidan (Hasan, 2009). Peran kulit kentang disini dapat menjadi antioksidan tambahan yang bekerja sebagai donor elektron untuk bereaksi dengan radikal bebas sehingga membentuk senyawa yang tidak radikal.

Berikut kandungan kulit kentang beserta mekanisme terhadap radikal bebas:

a. Flavonoid

Tumbuh-tumbuhan merupakan sumber potensial yang banyak mengandung antioksidan. Flavonoid merupakan antioksidan dan terbukti lebih efektif daripada vitamin c, e dan karotenoid (Saxena, Saxena & Pradhan, 2012). Aktivitas antioksidan pada flavonoid bergantung pada susunan secara fungsional dari struktur nuklear. Konfigurasi, substitusi dan total grup hidroksil mempengaruhi beberapa mekanisme antioksidan seperti pengikatan radikal bebas dan khelasi ion logam. Flavonoid

menghambat enzim yang terlibat dalam pembentukan ROS seperti, microsomal monooxygenase, glutathione s-transferase, mitochondrial succinoxidase, dan nadh oxidase. Flavonoid dengan potensi redoks rendah mampu mengoksidasi radikal bebas seperti superoksida, peroksil, alkoksil, dan hidroksil dengan donasi atom hidrogen. Flavonoid juga menghambat peroksidasi lipid (Kumar & Pandey, 2013).

b. Antosianin

Antosianin pada NAFLD menurunkan akumulasi lemak dengan cara menghambat lipogenesis (Hwang et al. 2011) dan meningkatkan proses lipolisis (Jia et al. 2013). Antosianin juga mengurangi stres oksidatif melalui peningkatan respon antioksidan (Zhu et al. 2012).

c. Asam Klorogenat

Asam klorogenat dapat meningkatkan metabolisme dengan cara menghambat penyerapan glukosa di usus dan menghambat glukoneogenesis (Ding et al. 2014).

Asam klorogenat juga menurunkan lipid di hepar dengan cara mengaktifasi beta oksidasi asam lemak dan menghambat asam lemak dan kolesterol dan juga menekan sintesis asam lemak (Cho et al., 2010). Selain itu juga asam klorogenat dapat meningkatkan aktivitas Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT), dan Glutathione Peroxidase (GSH-Px) yang hasil akhirnya adalah menurunkan peroksidasi lipid pada hepar dan ginjal (Pari, Karthikesan, & Menon, 2010).

d. Asam Kafeat

Asam kafeat secara signifikan meningkatkan AMP-Activated Protein Kinase (AMPK) yang terfosforilasi pada sel HepG2. Selain itu asam kafeat dapat meningkatkan PPAR α dikaitkan dengan oksidasi asam lemak dan Karnitin Palmitoyl Transferase I (CPT-I) meningkatkan masuknya asam lemak ke dalam mitokondria untuk β -oksidasi. Asam kafeat meningkatkan ekspresi PPAR α dan CPT-I pada sel HepG2. Selanjutnya, penelitian sebelumnya juga menyelidiki bahwa asam kafeat meningkatkan ekspresi Fatty Acid-Binding Proteins (FABP) yang mengangkut asam lemak ke sel (Liao et al., 2014)

2.9 CCl₄

Karbon tetraklorida (CCl₄) merupakan xenobiotik yang lazim digunakan untuk menginduksi peroksidasi lipid dan keracunan. Dalam endoplasmik retikulum hati CCl₄ dimetabolisme oleh sitokrom P450 2E1 (CYP2E1) menjadi radikal bebas triklorometil (CCl₃). Triklorometil dengan oksigen akan membentuk radikal triklorometilperoksi yang dapat menyerang lipid membran endoplasmik retikulum dengan kecepatan yang melebihi radikal bebas triklorometil. Selanjutnya triklorometilperoksi menyebabkan peroksidasi lipid sehingga mengganggu homeostasis Ca²⁺, dan akhirnya menyebabkan kematian sel (Panjaitan et al. 2007).